

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-250344

(P2004-250344A)

(43) 公開日 平成16年9月9日(2004.9.9)

(51) Int. Cl. ⁷	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/78	A 6 1 K 35/78	4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30	A 2 3 L 1/30	4 C 0 8 3
A 6 1 K 7/00	A 6 1 K 7/00	4 C 0 8 8
A 6 1 K 7/48	A 6 1 K 7/00	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 K 7/00	
審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 18 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2003-39802 (P2003-39802)
 (22) 出願日 平成15年2月18日 (2003.2.18)

(71) 出願人 591082421
 丸善製薬株式会社
 広島県尾道市向東町14703番地の10
 (74) 代理人 100108833
 弁理士 早川 裕司
 (74) 代理人 100112830
 弁理士 鈴木 啓靖
 (72) 発明者 木曾 昭典
 広島県福山市新市町相方1089-8 丸
 善製薬株式会社総合研究所内
 (72) 発明者 周 艶陽
 広島県福山市新市町相方1089-8 丸
 善製薬株式会社総合研究所内
 Fターム(参考) 4B018 MD48 ME01 ME06 MF01

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚化粧料及び飲食品

(57) 【要約】

【課題】天然物の中から、活性酸素消去作用、ラジカル消去作用、カタラーゼ合成促進作用等を通じて抗酸化作用を発揮する物質、一酸化窒素産生抑制作用、腫瘍壊死因子産生抑制作用、血小板凝集抑制作用等を通じて抗炎症作用を発揮する物質、及び脂肪分解促進作用を有する物質を見いだし、その物質を有効成分とした抗酸化剤、抗炎症剤及び脂肪分解促進剤を提供する。

【解決手段】抗酸化剤、抗炎症剤及び脂肪分解促進剤の有効成分として、Ipomoea属に属する植物からの抽出物を含有する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物を有効成分として含有することを特徴とする抗酸化剤。

【請求項 2】

前記抽出物が、活性酸素消去作用、ラジカル消去作用及びカタラーゼ合成促進作用からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上の作用を有することを特徴とする請求項 1 記載の抗酸化剤。

【請求項 3】

I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物を有効成分として含有することを特徴とする 10
抗炎症剤。

【請求項 4】

前記抽出物が、一酸化窒素産生抑制作用、腫瘍壊死因子産生抑制作用及び血小板凝集抑制作用からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上の作用を有することを特徴とする請求項 3 記載の抗炎症剤。

【請求項 5】

I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物を有効成分として含有することを特徴とする脂肪分解促進剤。

【請求項 6】

I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物を配合したことを特徴とする皮膚化粧料。 20

【請求項 7】

I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物を配合したことを特徴とする飲食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、植物抽出物を有効成分とする抗酸化剤、抗炎症剤及び脂肪分解促進剤、並びに植物抽出物を配合した皮膚化粧料及び飲食品に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

近年、特に生体成分を酸化させる要因として、活性酸素が注目されており、その生体への 30
悪影響が問題となっている。

【0003】

活性酸素の過剰な生成は、生体内の膜や組織を構成する生体内分子を攻撃し、各種疾患を誘発する。例えば、活性酸素は、コラーゲン等の生体組織を分解、変性又は架橋したり、油脂類を酸化して細胞に障害を与える過酸化脂質を生成したりすると考えられており、活性酸素によって引き起こされるこれらの障害が、シワ形成や弾力性低下といった皮膚の老化の原因になるものと考えられている。したがって、活性酸素や生体内ラジカルの生成を阻害・抑制することにより、シワ形成や弾力低下等の皮膚の老化を予防・治療できるものと考えられる。活性酸素消去作用又はラジカル消去作用を有する生薬としては、例えば、プルメリア属に属する植物の抽出物（特許文献 1 参照）、カナリウム属に属する植物の抽出物（特許文献 2 参照）、ランタナ抽出物（特許文献 3 参照）が報告されている。 40

【0004】

活性酸素種の中でもヒドロキシルラジカルは最も反応性が高く、タンパク質や DNA を切断し、脂質の過酸化を惹起することが知られ、生体内ではフェントン反応により、過酸化水素と金属イオンとの反応により生成する。したがって、活性酸素種の生成を抑制し、皮膚の老化症状を防止又は改善するには、皮膚における過酸化水素を消去することが有効であると考えられる。生体内で過酸化水素を優先的に消去することが知られているカタラーゼは、ヒト線維芽細胞内では加齢や紫外線曝露により、あるいは、ある種の先天性疾患により減少又は失活することが報告されていることから、このカタラーゼの産生を促進することにより皮膚の老化や皮膚疾患の予防・治療に有効であると考えられる。カタラーゼ産 50

生促進作用又はカタラーゼ活性化作用を有する生薬としては、例えば、アマニン抽出物（特許文献4参照）、ナス抽出物、セイヨウニワトコ抽出物、ショウガ抽出物、オクラ抽出物（以上、特許文献5参照）が報告されている。

【0005】

一酸化窒素（NO）は、大気汚染や酸性雨等の要因となる窒素酸化物であるが、近年、血管内皮由来弛緩因子（EDRF）、神経伝達物質、生体防御における微生物や腫瘍細胞の障害因子等、生体内で多彩な機能を示す生理活性物質であることが見出されている。生体防御においては、特にマクロファージから産生される一酸化窒素が細菌やウイルスの感染を防御している。しかし、マクロファージから産生される一酸化窒素が大量に生合成されると、生体にとって無毒ではなく、自己組織の破壊を引き起こし、炎症の悪化、リユーマチ、糖尿病等の病態の原因となっている。また、大量に生合成された一酸化窒素が血管平滑筋の弛緩と過剰な透過性の増大をもたらし、著しい血圧の低下によってエンドトキシン・ショックを引き起こすことも知られている。したがって、炎症性疾患においては一酸化窒素の過剰な産生を抑制することが重要となる。過剰に産生された一酸化窒素の産生抑制作用を有する生薬としては、例えば、ローズマリー抽出液、カルノソール、カルノシン酸、コーヒー豆の抽出液、サクラダソウ抽出液、オウレン抽出液、オウバク抽出液、カンゾウ抽出液、イヌノイバラの抽出液、センキュウ抽出液、トウニン抽出液、シャクヤク抽出液、ヨクイニン抽出液、アカブドウ抽出液（以上、特許文献6参照）、唐独活、タラ根皮、和統断、車前子、遠子、茜草根、半枝連、槐花、花椒等（以上、非特許文献1参照）が報告されている。

10

20

【0006】

腫瘍壊死因子（TNF- α ）は、腫瘍を壊死させる因子として見いだされたが、最近では腫瘍に対してだけでなく、正常細胞の機能を調節するメディエーター的な役割を担うサイトカインであると言われている。腫瘍壊死因子は炎症の初発から終息までの過程において重要な役割を担っているが、その持続的かつ過剰な産生は、組織障害を引き起こしたり、全身的には発熱やカケクシアの原因となり、炎症の悪化を引き起こしたりする。関節リユーマチ、変形性関節症といった慢性炎症性疾患が代表的な例である。したがって、炎症性疾患においては腫瘍壊死因子の過剰な産生を抑制することが重要となる。過剰に産生された腫瘍壊死因子の産生抑制作用を有する生薬としては、例えば、シソ抽出液（非特許文献2参照）、ヒガンバナ科アルカロイドのリコリンとリコリシジノール（非特許文献3参照）が報告されている。

30

【0007】

炎症性疾患の原因の一つとして血小板凝集によるものが知られている。血小板が凝集して活性化することにより、生理的には止血、病的には血栓形成を生じる他、血小板の凝集は、動脈硬化の進展、ガン転移、炎症等に関与していると考えられている。このため、血小板の凝集を阻害・抑制する物質により炎症性疾患に対処する試みがなされている。血小板凝集抑制作用を有する生薬としては、例えば、カナリウム属植物の抽出物（特許文献2参照）、コウサンフウ抽出物（特許文献7参照）、藤茶抽出物（特許文献8参照）が報告されている。

【0008】

体内の脂肪は、消費エネルギーに対して摂取エネルギーが過剰である場合、その過剰分が白色脂肪細胞の中性脂肪として蓄積されるものである。体脂肪の蓄積によって生じる肥満は美容上好ましくないばかりでなく、動脈硬化、糖尿病等の様々な疾病を引き起こす。昨今は飽食の時代であり、過食、運動不足、ストレス等による肥満が増加し、特に女性は外見上からもスリムな引き締まった体を切望する傾向にある。したがって、皮下脂肪等の蓄積は、健康上も好ましくなく、皮下脂肪等の減少又は蓄積の防止が重要な問題となっている。脂肪分解促進作用を有する生薬としては、例えば、ハトムギ抽出物、大麦抽出物、決明子抽出物、蕃石榴抽出物、プアル茶抽出物（以上、特許文献9参照）、ケイヒ抽出物、ジュ抽出物、茶抽出物、サルビア抽出物、ビワ抽出物（以上、特許文献10参照）が報告されている。

40

50

【0009】

【特許文献1】

特開2002-97151号公報

【特許文献2】

特開2002-53478号公報

【特許文献3】

特開2002-179583号公報

【特許文献4】

特開2001-122733号公報

【特許文献5】

特開2001-139420号公報

【特許文献6】

特開2002-087975号公報

【特許文献7】

特開2002-53477号公報

【特許文献8】

特開2001-97873号公報

【特許文献9】

特開2002-275078号公報

【特許文献10】

特開平10-158181号公報

【非特許文献1】

「和漢医薬学雑誌」, Vol. 15, p. 302-303, 1998年発行

【非特許文献2】

「炎症」, Vol. 13, No. 4, p. 337-340, 1993年発行

【非特許文献3】

「薬学雑誌」, Vol. 121, No. 2, p. 167-171, 2001年発行

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、第一に、天然物の中から、活性酸素消去作用、ラジカル消去作用、カタラーゼ合成促進作用等を通じて抗酸化作用を発揮する物質を見だし、その物質を有効成分とした抗酸化剤を提供することを目的とする。

【0011】

また、本発明は、第二に、天然物の中から、一酸化窒素産生抑制作用、腫瘍壊死因子産生抑制作用、血小板凝集抑制作用等を通じて抗炎症作用を発揮する物質を見だし、その物質を有効成分とした抗炎症剤を提供することを目的とする。

【0012】

さらに、本発明は、第三に、天然物の中から、脂肪分解促進作用を有する物質を見だし、その物質を有効成分とした脂肪分解促進剤を提供することを目的とする。

【0013】

さらに、本発明は、第四に、天然物の中から、抗酸化作用、抗炎症作用又は脂肪分解促進作用を有する物質を見だし、その物質を配合した皮膚化粧品を提供することを目的とする。

【0014】

さらに、本発明は、第五に、天然物の中から、抗酸化作用、抗炎症作用又は脂肪分解促進作用を有する物質を見だし、その物質を配合した飲食品を提供することを目的とする。

【0015】

【課題を解決するための手段】

上記目的を解決するため、本発明の抗酸化剤、抗炎症剤又は脂肪分解促進剤は、I p o m 50

o e a 属に属する植物からの抽出物を有効成分として含有することを特徴とし、本発明の皮膚化粧料又は飲食品は、I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物を配合したことを特徴とする。

【0016】

本発明の抗酸化剤において、前記抽出物が、活性酸素消去作用、ラジカル消去作用及びカタラーゼ合成促進作用からなる群より選ばれる1種又は2種以上の作用を有することが好ましい。また、本発明の抗炎症剤において、前記抽出物が、一酸化窒素産生抑制作用、腫瘍壊死因子産生抑制作用及び血小板凝集抑制作用からなる群より選ばれる1種又は2種以上の作用を有することが好ましい。

【0017】

10

【発明の実施の形態】

以下、本発明について詳細に説明する。

本発明において、「I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物」には、I p o m o e a 属に属する植物を抽出原料として得られる抽出液、該抽出液の希釈液若しくは濃縮液、該抽出液を乾燥して得られる乾燥物、又はこれらの粗精製物若しくは精製物のいずれもが含まれる。

【0018】

抽出原料として使用する植物は、I p o m o e a 属に属する限り特に限定されるものではなく、I p o m o e a 属に属する植物としては、例えば、ヨウサイ (I p o m o e a a q u a t i c a F o r s k .)、ゴソウキンリュウ (五爪金竜; I p o m o e a c a i r i c a (L .) S w e e t)、コウショ (紅薯; I p o m o e a b a t a t a s (L .) L a m .)、バアントウ (馬鞍藤; I p o m o e a p e s c a p r a e (L .) S w e e t)、コショウトウ (虎掌藤; I p o m o e a p e s - t i g r i d i s L i n n .)、レイトウシ (鈴当子; I p o m o e a s i b i r i c a P e r s .) 等が挙げられるが、これらのうち特にヨウサイが好ましい。ヨウサイは、ヒルガオ科に属する一年生の湿生・つる状草本であって、中国南部、東南アジアからマレーシア地域に分布しており、これらの地域から容易に入手可能である。ヨウサイは中国では全草・根を薬用にし、食中毒、排尿困難、血尿等に使用されているが、抗酸化作用、抗炎症作用又は脂肪分解促進作用を有することはこれまで知られていなかった。

20

【0019】

30

抽出原料として使用する植物の構成部位は特に限定されるものではなく、例えば、全草、葉、茎、根、花、種子、地上部等の構成部位を抽出原料として使用することができるが、これらのうち特に地上部を抽出原料として使用することが好ましい。

【0020】

I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物の組成は不明であるが、植物の抽出に一般に使用される抽出方法によって、I p o m o e a 属に属する植物から、抗酸化作用、抗炎症作用又は脂肪分解促進作用を有する抽出物を得ることができる。抽出原料は、例えば、乾燥後、そのまま又は粗碎機を用いて粉碎し、抽出溶媒による抽出に供される。この際、抽出原料の乾燥は天日で行ってもよいし、通常使用される乾燥機を用いて行ってもよい。また、I p o m o e a 属に属する植物は、ヘキサン、ベンゼン等の非極性溶媒によって脱脂等の前処理を施してから抽出原料として使用してもよい。脱脂等の前処理を行うことにより、極性溶媒による抽出処理を効率よく行うことができる。

40

【0021】

抽出溶媒としては、水若しくは親水性有機溶媒又はこれらの混合液を室温又は溶媒の沸点以下の温度で使用することができる。

抽出溶媒として使用できる水には、純水、水道水、井戸水、鉱泉水、鉱水、温泉水、湧水、淡水等の他、これらに各種処理を施したものが含まれる。水に施す処理としては、例えば、精製、加熱、殺菌、ろ過、イオン交換、浸透圧の調整、緩衝化等が含まれる。したがって、本発明において抽出溶媒として使用できる水には、精製水、熱水、イオン交換水、生理食塩水、リン酸緩衝液、リン酸緩衝生理食塩水等も含まれる。

50

【0022】

抽出溶媒として使用できる親水性有機溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール等の炭素数1～5の低級アルコール；アセトン、メチルエチルケトン等の低級脂肪族ケトン；1，3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン等の炭素数2～5の多価アルコール等が挙げられる。

【0023】

水と親水性有機溶媒との混合液を抽出溶媒として使用する場合には、低級アルコールの場合は水10質量部に対して1～90質量部、低級脂肪族ケトンの場合は水10質量部に対して1～40質量部、多価アルコールの場合は水10質量部に対して10～90質量部を混合することが好ましい。

10

【0024】

抽出にあたり特殊な抽出方法を採用する必要はなく、室温又は還流加熱下で、任意の装置を使用することができる。具体的には、抽出溶媒を満たした処理槽に抽出原料を投入し、必要に応じて時々攪拌しながら、30分から2時間静置して可溶性成分を溶出した後、ろ過して固形物を除去し、得られた抽出液から抽出溶媒を留去し、乾燥することにより抽出物が得られる。抽出溶媒量は通常、抽出原料の5～15倍量（質量比）であり、抽出条件は、抽出溶媒として水を用いた場合には、通常50～95℃で1～4時間程度である。また、抽出溶媒として水とエタノールとの混合溶媒を用いた場合には、通常40～80℃で30分～4時間程度である。

【0025】

得られた抽出液は、該抽出液の希釈液若しくは濃縮液、該抽出液の乾燥物、又はこれらの粗精製物若しくは精製物を得るために、常法に従って希釈、濃縮、乾燥、精製等の処理を施してもよい。

20

【0026】

得られた抽出液は、そのままでも抗酸化剤、抗炎症剤又は脂肪分解促進剤として使用することができるが、濃縮、乾燥又は製剤化したものの方が利用しやすい。抽出物の製剤化は常法に従って行うことができる。製剤化する場合、保存や取扱いを容易にするために、デキストリン、シクロデキストリン等の薬学的に許容され得るキャリアーその他任意の助剤を添加することができ、抽出物を粉末状、果粒状、錠剤状等、任意の剤形に製剤化することができる。

30

【0027】

Ipomoea 属に属する植物からの抽出物は特有の匂いを有しているため、その生理活性の低下を招かない範囲で脱色、脱臭等を目的とする精製を行うことも可能であるが、化粧料や飲食品等に添加する場合には大量に使用するものではないから、未精製のままでも実用上支障はない。精製は具体的には、活性炭処理、吸着樹脂処理、イオン交換樹脂処理等によって行うことができる。

【0028】

以上のようにして得られる *Ipomoea* 属に属する植物からの抽出物は、抗酸化作用、抗炎症作用又は脂肪分解促進作用を有しており、それぞれの作用を利用して抗酸化剤、抗炎症剤又は脂肪分解促進剤として使用することができる。

40

【0029】

Ipomoea 属に属する植物からの抽出物の抗酸化作用は、活性酸素消去作用、ラジカル消去作用及びカタラーゼ合成促進作用からなる群より選ばれる1種又は2種以上の作用に基づいて発揮される。但し、*Ipomoea* 属に属する植物からの抽出物の抗酸化作用は、上記作用に基づいて発揮される抗酸化作用に限定されるわけではない。ここで、「活性酸素」には、スーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシラジカル、一重項酸素等が含まれる。また、「ラジカル」とは、不対電子を1つ又はそれ以上有する分子又は原子を意味し、スーパーオキシド、ヒドロキシラジカル、DPPH等が含まれる。なお、*Ipomoea* 属に属する植物からの抽出物は、活性酸素消去作用、ラジカル消去作用又はカタラーゼ合成促進作用を有しているので、活性酸素消去剤、ラジカル消去剤又はカタラー

50

ゼ合成促進剤の有効成分として利用することもできる。

【0030】

I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物の抗炎症作用は、一酸化窒素産生抑制作用、腫瘍壊死因子産生抑制作用及び血小板凝集抑制作用からなる群より選ばれる1種又は2種以上の作用に基づいて発揮される。但し、I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物の抗炎症作用は、上記作用に基づいて発揮される抗炎症作用に限定されるわけではない。なお、I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物は、一酸化窒素産生抑制作用、腫瘍壊死因子産生抑制作用又は血小板凝集抑制作用を有しているので、一酸化窒素産生抑制剤、腫瘍壊死因子産生抑制剤又は血小板凝集抑制剤の有効成分として利用することもできる。

【0031】

本発明の抗酸化剤は、活性酸素消去作用、ラジカル消去作用、カタラーゼ合成促進作用等を通じて活性酸素や生体内ラジカルを消去し、肌荒れ、皮膚の老化及びこれらに伴って生じる各種皮膚疾患を予防及び／又は改善することができる。また、本発明の抗炎症剤は、一酸化窒素産生抑制作用、腫瘍壊死因子産生抑制作用、血小板凝集抑制作用等を通じて、炎症性疾患を予防及び／又は治療することができる。また、本発明の脂肪分解促進剤は、脂肪分解促進作用を通じて、肥満を抑制・防止できるとともに、肥満体質を改善することができる。

【0032】

I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物は抗酸化作用、抗炎症作用又は脂肪分解促進作用を有しており、皮膚の老化防止・改善、炎症性疾患の予防・治療、肥満の抑制・防止、肥満体質の改善等に有用であると共に、皮膚に適用した場合の使用感と安全性に優れているため、皮膚化粧品に配合するのに好適である。皮膚化粧品には、本発明の抗酸化剤、抗炎症剤又は脂肪分解促進剤のいずれか1種を配合してもよいし、2種以上を組み合わせ

【0033】

I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物を配合できる皮膚化粧品は特に限定されないが、その具体例としては、軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、入浴剤等が挙げられる。

【0034】

本発明の皮膚化粧品におけるI p o m o e a 属に属する植物からの抽出物の配合量は、皮膚化粧料の種類や抽出物の生理活性等によって適宜調整することができるが、好適な配合率は標準的な抽出物に換算して約0.005～10重量%である。

【0035】

本発明の皮膚化粧品には、I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物の抗酸化剤、抗炎症剤又は脂肪分解促進剤の妨げにならない限り、その皮膚化粧料の製造に通常使用される各種主剤及び助剤、その他任意の助剤を使用することができる。本発明の皮膚化粧品は、皮膚の老化防止・改善、炎症性疾患の予防・治療、肥満の抑制・防止、肥満体質の改善等に関し、I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物のみが主剤となるものに限られるわけではない。

【0036】

本発明の皮膚化粧品において、I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物と共に皮膚化粧料構成成分として利用可能なものとしては、例えば、収斂剤、殺菌・抗菌剤、美白剤、紫外線吸収剤、保湿剤、細胞賦活剤、消炎・抗アレルギー剤、抗酸化・活性酸素消去剤、油脂類、ロウ類、炭化水素類、脂肪酸類、アルコール類、エステル類、界面活性剤、香料等が挙げられる。なお、I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物とともに上記成分を併用した場合、I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物と併用された上記成分との間の相乗作用が、通常期待される以上の優れた使用効果をもたらすことがある。

【0037】

I p o m o e a 属に属する植物からの抽出物は、消化管で消化されるようなものではないことが確認されているので、任意の飲食品や栄養補助食品に配合するのに好適である。そ

の場合の配合量は、添加対象飲食品の一般的な摂取量を考慮して成人1日当たりの抽出物摂取量が約1～1000mgになるようにするのが適当である。

【0038】

Ipomoea 属に属する植物からの抽出物を配合し得る飲食品は特に限定されないが、その具体例としては、清涼飲料、炭酸飲料、栄養飲料、果実飲料、乳酸飲料等の飲料（これらの飲料の濃縮原液及び調整用粉末を含む）；アイスクリーム、アイスシャーベット、かき氷等の冷菓；そば、うどん、はるさめ、ぎょうざの皮、しゅうまいの皮、中華麺、即席麺等の麺類；飴、チューインガム、キャンディー、ガム、チョコレート、錠菓、スナック菓子、ビスケット、ゼリー、ジャム、クリーム、焼き菓子等の菓子類；かまぼこ、ハム、ソーセージ等の水産・畜産加工食品；加工乳、発酵乳等の乳製品；サラダ油、てんぷら油、マーガリン、マヨネーズ、ショートニング、ホイップクリーム、ドレッシング等の油脂及び油脂加工食品；ソース、たれ等の調味料；スープ、シチュー、サラダ、惣菜、漬物などが挙げられる。

10

【0039】

以上説明した本発明の抗酸化剤、抗炎症剤、脂肪分解促進剤、皮膚化粧品及び飲食品は、ヒトに対して好適に適用されるものであるが、それぞれの作用効果が奏される限り、ヒト以外の動物に対して適用することもできる。

【0040】

【実施例】

以下、製造例、試験例及び配合例を示して本発明を具体的に説明するが、本発明は、これらに何ら限定されるものではない。

20

【0041】

〔製造例1〕

ヨウサイ (*Ipomoea aquatica* Forsk.) の地上部の乾燥物を細切りしたもの50gに水、50%エタノール（水とエタノールとの重量比1：1）、エタノール1000mLを加え、還流抽出器で80℃、2時間加熱抽出し、熱時濾過した。残渣についてさらに同様の抽出処理を行った。得られた抽出液を合わせて減圧下に濃縮し、さらに乾燥して各部位の抽出物を得た。抽出物の収率は表1のとおりであった。

【0042】

〔表1〕

30

試料NO.	抽出溶媒	抽出率 (%)
1	水	31.5
2	50%エタノール	28.2
3	エタノール	22.3

【0043】

〔試験例1〕スーパーオキシド消去試験（NBT法）

製造例1で得られた抽出物について、下記の試験法によりスーパーオキシド消去作用を試験した。

40

【0044】

3mMキサンチン、3mM EDTA、1.5mg/mL BSA溶液、0.75mM ニトロブルーテトラゾリウム（NBT）各0.1mLと0.05M Na₂CO₃緩衝液（pH10.2）2.4mLを試験管にとり、これに試料溶液0.1mLを添加し、25℃で10分間放置した。次いでキサンチンオキシダーゼ溶液を加えて素早く攪拌し、25℃で20分間静置した。その後6mM塩化銅0.1mLを加えて反応を停止させ、波長560nmにおける吸光度を測定した。このとき測定した吸光度を「試料溶液添加・酵素溶液添加時の吸光度」という。

【0045】

50

また、同様の操作と吸光度の測定を、酵素溶液を添加せずに行った。このとき測定した吸光度を「試料溶液添加・酵素溶液無添加時の吸光度」という。さらに、試料溶液を添加せずに蒸留水を添加した場合についても同様の測定を行った。このとき測定した吸光度を「試料溶液無添加・酵素溶液添加時の吸光度」という。さらに、酵素溶液を添加せず、かつ試料溶液を添加せずに蒸留水を添加した場合についても同様の測定を行った。このとき測定した吸光度を「試料溶液無添加・酵素溶液無添加時の吸光度」という。

そして、次式によりスーパーオキシド消去率を求めた。

【0046】

消去率(%) = $\{1 - (A - B) / (C - D)\} \times 100$

式中、「A」は「試料溶液添加・酵素溶液添加時の吸光度」、「B」は「試料溶液添加・酵素溶液無添加時の吸光度」、「C」は「試料溶液無添加・酵素溶液添加時の吸光度」、「D」は「試料溶液無添加・酵素溶液無添加時の吸光度」を表す。 10

【0047】

試料濃度を段階的に減少させて上記消去率の測定を行い、スーパーオキシドの消去率が50%になる試料濃度(ppm; $\mu\text{g}/\text{mL}$)を内挿法により求めた。

結果を表2に示す。

【0048】

[表2]

試料NO.	抽出物	50%消去試料濃度(ppm)
1	水	50.2
2	50%エタノール	45.7
3	エタノール	39.5

20

【0049】

〔試験例2〕DPPHに対するラジカル消去試験

製造例1で得られた抽出物について、下記の試験法により非常に安定なラジカルであるDPPHを使用してラジカル消去作用を試験した。

【0050】

1. $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ DPPHエタノール溶液3mLに試料溶液3mLを加え、直ちに容器を密栓して振り混ぜ、30分間静置した。その後、波長520nmの吸光を測定した。コントロールとして、試料溶液の代わりに試料溶液を溶解した溶媒を用いて同様に操作し、波長520nmの吸光度を測定した。また、ブランクとして、エタノールに試料溶液3mLを加えた後、直ちに波長520nmの吸光度を測定した。

測定された各吸光度より、次式によりラジカル消去率(%)を算出した。

【0051】

消去率(%) = $\{1 - (B - C) / A\} \times 100$

式中、「A」は「コントロールの吸光度」、「B」は「試料溶液を添加した場合の吸光度」、「C」は「ブランクの吸光度」を表す。 40

【0052】

試料濃度を段階的に減少させて上記消去率の測定を行い、DPPHラジカルの消去率が50%になる試料濃度(ppm; $\mu\text{g}/\text{mL}$)を内挿法により求めた。

結果を表3に示す。

【0053】

[表3]

試料NO.	抽 出 物	50%消去試料濃度 (ppm)
1	水	103.4
2	50%エタノール	60.6
3	エタノール	52.4

【0054】

〔試験例3〕カタラーゼ産生促進作用の試験

10

製造例1で得られた抽出物について、下記の試験法によりカタラーゼ産生促進作用を試験した。

【0055】

ヒト正常新生児線維芽細胞 (NB1RGB) 1×10^6 個を、 80 cm^2 フラスコを用いて、10% FBSを含む α -MEM培地 (pH 7.2) で 37°C 、5% CO_2 - 95% air の下に5日間培養した。トリプシン処理により細胞を集め、5% FBSを含む α -MEM培地を用いて1ウェル当たり 8×10^4 個となるように48穴マイクロプレートに $200 \mu\text{L}$ ずつ播種し、 37°C 、5% CO_2 - 95% air の下で一晩培養した。翌日、試料 (試料濃度: 100 ppm) を溶解した1% FBSを含む α -MEM培地を各wellに $200 \mu\text{L}$ ずつ添加し、 37°C 、5% CO_2 - 95% air の下で1日間培養した。

20

【0056】

細胞内のカタラーゼ量を Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) により測定した。同時に線維芽細胞内の総タンパク量を定量し、総タンパク量当たりのカタラーゼ量を算出して、試料無添加 (コントロール) の総タンパク量当たりのカタラーゼ量を100としたカタラーゼ産生インデックス (%) を求めた。結果を表4に示す。

【0057】

[表4]

試料NO.	抽 出 物	カタラーゼ産生インデックス (%)
1	水	119
2	50%エタノール	187
3	エタノール	176

30

【0058】

〔試験例4〕一酸化窒素産生抑制作用の試験

製造例1で得られた抽出物について、下記の試験法により一酸化窒素産生抑制作用を試験した。

40

【0059】

マウスマクロファージ細胞 (RAW264.7 細胞; 大日本製薬製) を10%牛胎児血清 (FBS) を添加した Dulbecco's MEM (日水製薬製) 培地にて前培養後、セルスクレーパーより細胞を集めた。フェノールレッドを含まない Dulbecco's MEM (Sigma) に10%牛胎児血清 (FBS)、100 U/mL ペニシリン、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ストレプトマイシンを添加した培地を使用し、1ウェル当たり 3×10^5 / cells / $100 \mu\text{L}$ の密度で96穴マイクロプレートに細胞を播種し、 37°C 、5% CO_2 で4時間前培養した。96穴プレート中の培地を捨て、新鮮な培養液 $100 \mu\text{L}$ を添加した後、予め2% DMSOを含む培養液で溶解した試験試料を $50 \mu\text{L}$ 添加し、すぐにリポポリサッカライド (LPS、終濃度 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、E. coli 0111; B

50

4、D I F C O 社)を50 μ L添加して細胞を刺激した。その後、37℃、5%CO₂下で48時間の培養により産生した二酸化窒素の量を指標として、一酸化窒素の産生量を下記の方法を用いて測定した。

【0060】

なお、一酸化窒素は、培養上清中に遊離するが、不安定で直ちに二酸化窒素に酸化される。したがって、実際には一酸化窒素の遊離量を直接測定することは困難であるので、二酸化窒素の量を測定することで、各試料における一酸化窒素の遊離量を対比した。一酸化窒素は、単に二酸化窒素に酸化されるだけであるため、このような二酸化窒素の量を対比することで、各試料における一酸化窒素の遊離量の対比も客観的に行えると推定できる。

【0061】

培養液中に産生した二酸化窒素の量は、培養上清と同量のグリス試薬を混合し、10分間室温にて反応後に540 nmの吸光度をマイクロプレートリーダーで測定し、試料無添加時(コントロール)の二酸化窒素産生量を基に、試験試料の一酸化窒素産生抑制率を算出した。

【0062】

一酸化窒素産生抑制率(%) = $1 - \{ (C - D) / (A - B) \} \times 100$

式中、「A」は「試料無添加時の吸光度」、「B」は「試料無添加時のブランクの吸光度」、「C」は「試料添加時の吸光度」、「D」は「試料添加時のブランクの吸光度」を表す。

【0063】

一酸化窒素産生抑制率は、試料50 ppm添加時の値を算出した。結果を表5に示す。

【0064】

【表5】

試料NO.	抽出物	一酸化窒素産生抑制率(%)
1	水	30.5
2	50%エタノール	36.2
3	エタノール	37.8

【0065】

〔試験例5〕腫瘍壊死因子産生抑制作用の試験

製造例1で得られた抽出物について、下記の試験法により腫瘍壊死因子産生抑制作用を試験した。

【0066】

マウスマクロファージ細胞(RAW264.7細胞;大日本製薬製)を10%牛胎児血清(FBS)を添加したDulbecco's MEM(日水製薬製)培地にて前培養後、セルスクレーパーより細胞を集め、1ウェル当たり 3×10^5 cells/100 μ Lの密度で96穴マイクロプレートに細胞を播種し、37℃、5%CO₂で4時間前培養した。その後、96穴プレート中の培地を捨て、予め2% DMSOを含む培養液で溶解した試験試料を100 μ L添加した後、リポポリサッカライド(LPS、終濃度1 μ g/mL、E. coli 0111:B4、D I F C O 社)を100 μ L添加し、細胞を刺激した。その後、37℃、5%CO₂下で24時間の培養により産生した腫瘍壊死因子の産生量を下記サンドイッチELISA法を用いて測定した。

【0067】

一次抗体であるラット抗マウス腫瘍壊死因子モノクローナル抗体(Endogen社)を50 mM炭酸ナトリウム緩衝液(pH9.6)で2.5 μ g/mLとなるように溶解し、96ウェルマイクロプレートに100 μ L加え、一夜、4℃でコーティングした。次いで、洗浄液(0.05% Tween 20を含むリン酸緩衝液)で各ウェルを洗浄後、1% B

S Aを含むリン酸緩衝液でブロッキングを行った。洗浄液で各ウェルを洗浄後、試験培地で培養上清を希釈し、その100 μ Lを各ウェルに加え、37℃で60分間インキュベートした。洗浄後、二次抗体として0.3% BSAを含むリン酸緩衝液で2.5 μ g/mLとなるように溶解したウサギ抗マウス腫瘍壊死因子ポリクローナル抗体 (Endogen社) を100 μ Lに加え、37℃で60分間インキュベートしてから洗浄した。次いで、500倍に希釈したアルカリフォスファターゼ標識抗ウサギIgG抗体 (CHEMICON社) を100 μ Lに加え、37℃で60分間インキュベートした。洗浄後、発色用緩衝液 (20 mM硫酸マグネシウム含有トリス塩酸緩衝液、pH 8.0) 100 mlにp-ニトロフェニルリン酸50 mgを溶解してなる基質溶液150 μ Lをウェルに添加し、37℃で20～30分間酵素反応を行って発色させ、405 nmの吸光度を測定し、リコピナントマウス腫瘍壊死因子 (Endogen社) 標準液より作成した標準曲線から、培養上清中の腫瘍壊死因子量 (pg/mL) を求めた。

10

試験試料の腫瘍壊死因子産生抑制率は以下の式に基づいて算出した。

【0068】

腫瘍壊死因子産生抑制率 (%) = $1 - \{ (C - D) / (A - B) \} \times 100$

式中、「A」は「試料無添加時の吸光度」、「B」は「試料無添加時のブランクの吸光度」、「C」は「試料添加時の吸光度」、「D」は「試料添加時のブランクの吸光度」を表す。

【0069】

腫瘍壊死因子産生抑制率は、試料50 ppm添加時の値を算出した。

20

結果を表6に示す。

【0070】

[表6]

試料NO.	抽出物	腫瘍壊死因子産生抑制率 (%)
1	水	19.5
2	50%エタノール	31.6
3	エタノール	42.4

30

【0071】

〔試験例6〕血小板凝集抑制試験

日本種白色家兔の血液に77 mM EDTAを血液量の1/10容量添加し、1000 rpmで10分間遠心分離して沈殿物を除いた。上清を2100 rpmで10分間遠心分離し、沈殿した血小板を採取した。得られた血小板を血小板洗浄液に浮遊させ、2100 rpmで10分間遠心分離した。沈殿した血小板を採取し、血小板数が30万個/ μ Lになるように血小板浮遊液に浮遊させた。上述のようにして調製した洗浄血小板浮遊液223 μ Lに塩化カルシウム溶液1 μ Lを加え、37℃に1分間インキュベーションした。そこに試料溶液1 μ Lを加えてさらに2分間インキュベーションした後、1分間攪拌した。次いで凝集惹起剤として10 ppmコラーゲン溶液25 μ Lを添加し、37℃で10分間インキュベーションした後、血小板凝集測定装置 PAM12CL (メバニクス株式会社製) を用いて、凝集率Aを測定した。別に、試料溶液の代わりに試料溶液の溶媒を添加し、上記と同様に操作し、凝集率Bを測定した。

40

そして、次式により血小板凝集抑制率を求めた。

【0072】

血小板凝集抑制率 (%) = $\{ (B - A) / B \} \times 100$

式中、「A」は凝集惹起剤添加・試料溶液添加時の凝集率、「B」は凝集惹起剤添加・試料溶液無添加時の凝集率を表す。

【0073】

試料溶液の濃度を段階的に減少させて上記血小板凝集率を測定し、抑制率が50%になる

50

試料濃度 1 C_{50} (ppm) を内挿法により求めた。
結果を表 7 に示す。

【0074】

[表7]

試料NO.	抽出物	50%抑制試料濃度 (ppm)
1	水	323.4
2	50%エタノール	290.9
3	エタノール	207.9

10

【0075】

〔試験例7〕 脂肪分解促進作用試験

製造例1で得られた抽出物について、下記の試験法により脂肪分解促進作用を試験した。

【0076】

ロッドベルの方法 [R o d b e l l M., J. B i o l. C h e m., 239, 375 (1964)] により、ウィスター系雄性ラット (体重150~200g) の副睾丸脂肪組織からコラゲナーゼ溶液を用いて遊離脂肪細胞を調製した。遊離脂肪細胞懸濁液 $90 \mu\text{L}$ に、最終試料濃度が 400 ppm となるよう調製した牛血清アルブミンを含むハンクス緩衝液 $10 \mu\text{L}$ を加え、 37°C にて90分間反応した。反応後、遊離した脂

20

肪酸を NEFA C-テストワコーで測定した。

脂肪分解促進率は、試料無添加時の値を100%として算出した。

結果を表8に示す。

【0077】

[表8]

試料NO.	抽出物	脂肪分解促進率 (%)
1	水	109
2	50%エタノール	120
3	エタノール	126

30

【0078】

〔試験例8〕

製造例1で得られた50%エタノール抽出物を配合した乳液 (以下「実施例乳液」という。) を常法に従って調整した。実施例乳液の組成を以下に示す。

ヨウサイの地上部50%エタノール抽出物 (製造例1)	1.0 g
セチルアルコール	0.5 g
ミツロウ	2.0 g
オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン (10E.0)	1.0 g
モノステアリン酸グリセリル	1.0 g
ヒアルロン酸	0.1 g
プロピレングリコール	5.0 g
エタノール	3.0 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.3 g
香料	0.03 g
精製水	残部 (全量を100gとする)

40

【0079】

実施例乳液と、ヨウサイの地上部の抽出物を含まないほかは実施例乳液と同じ組成の比較例乳液について、下記の評価試験を行った。

50

【0080】

被験者：22～43歳の女性多数の中から、皮溝・皮丘が消え、広範囲の角質がめくれている（表9に示す評点が1）、又は皮溝・皮丘が不鮮明で角質が部分的にめくれている（表9に示す評点が2）、肌荒れと判定されたもの20名を選抜して被験者とした。

【0081】

塗布試験：各被験者に、顔の右半分には実施例乳液を、左半分には比較例乳液を、朝夕各1回、30日間塗布させた。

【0082】

〔判定1：肌荒れ改善効果〕

塗布試験終了後、シルフロ（FLEXICL DEVELOPMENTS LTD製）によるレプリカ法を用いて顔のレプリカをとり、50倍の顕微鏡で皮紋の状態及び角質剥離状態を観察し、表9に示す評価基準で肌の状態を判定した。判定結果を表10に示す。

【0083】

〔表9〕

評点	評 価	
1	皮溝・皮丘が消え、広範囲の角質がめくれている。（肌荒れ状態）	
2	皮溝・皮丘が不鮮明。角質が部分的にめくれている。（肌荒れ状態）	
3	皮溝・皮丘が認められるが平坦である。（普通肌）	
4	皮溝・皮丘が鮮明である。（比較的美しい肌）	
5	皮溝・皮丘がきわめて鮮明で整っている。（美しい肌）	20

【0084】

〔表10〕

評点	試験開始前	実施例乳液塗布部	比較例乳液塗布部
1	10名	0名	6名
2	10名	2名	8名
3	0名	7名	3名
4	0名	10名	3名
5	0名	1名	0名

【0085】

表10に示されるように、実施例乳液を塗布した領域は、比較例乳液を塗布した領域に比べて顕著に肌荒れ（皮膚の老化）が改善された。

【0086】

〔判定2・官能評価〕

使用感と肌への効果について、実施例乳液と比較例乳液とを比較した場合の優劣を被験者全員に質問した。回答の集計結果を表11に示す。

【0087】

〔表11〕

評価項目	実施例乳液が良い	比較例乳液が良い	優劣なし	
肌へのなじみ	12名	3名	5名	
しっとり感	15名	2名	3名	40
肌へののび	12名	2名	6名	
肌荒れ改善の満足感	17名	2名	1名	
肌色改善の満足感	15名	2名	3名	
シワの数と深さの改善	17名	1名	2名	

【0088】

表11に示される結果より、官能評価によっても上記判定1と同様の効果と優れた使用感が確認された。

【0089】

判定1及び2の結果より、ヨウサイの地上部の抽出物を配合した皮膚化粧料が皮膚の老化防止・改善作用（肌荒れ改善作用）を有するとともに、皮膚に適用した場合の使用感と安

全性に優れていることが確認された。

【0090】

〔試験例9〕紫外線紅斑抑制試験

試験例8で使用したヨウサイの地上部の抽出物を配合した乳液（実施例乳液）と抽出物を含まないほかは実施例乳液と同じ組成の比較例乳液を用いて紫外線紅斑抑制試験を行った。

【0091】

健常な被験者（21～45歳）を1群10名として上腕内側部に $2 \times 2 \text{ cm}^2$ の区画を2ヶ所設定した。それぞれの区画の色（赤み：a値）を色彩色差計で測定した後（aB値とする）、ここに紫外線UV-B（302nm）を2MED照射した。照射直後に各区画に、実施例乳液及び比較例乳液をそれぞれ50 μL 塗布した。照射から24時間後に再び色彩色差計で測定し（aA値とする）、aA-aB値を算出し判定に供した。この値が小さいほど紫外線紅斑抑制効果を示している。被験者10人における、aA-aB値の平均値及び比較例乳液に対する紅斑抑制率を試験の結果を表12に示す。

【0092】

〔表12〕

	<u>aA-aB値</u>	<u>紅斑抑制効果(%)</u>
比較例乳液	3.81±0.977	—
実施例乳液	2.12±1.109	44.4

【0093】

比較例乳液に比較して実施例乳液は、優れた紫外線による紅斑抑制効果（すなわち炎症性皮膚疾患の治療効果）を有することが確認された。

【0094】

〔配合例1〕

下記の組成の乳液を常法により製造した。

ヨウサイの地上部の抽出物（製造例1）	1 g	
ホホバオイル	4 g	
オリーブオイル	2 g	30
スクワラン	2 g	
セタノール	2 g	
モノステアリン酸グリセリル	2 g	
ポリオキシエチレンセチルエーテル（20E.O）	2.5 g	
オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（20E.O）	2 g	
黄杞エキス	0.1 g	
イチョウ葉エキス	0.1 g	
コンキオリン	0.1 g	
オウバクエキス	0.1 g	
カミツレエキス	0.1 g	40
1,3-ブチレングリコール	3 g	
パラオキシ安息香酸メチル	0.15 g	
香料	0.05 g	
精製水	残部（全量を100gとする）	

【0095】

〔配合例2〕

下記組成の化粧水を常法により製造した。

ヨウサイの地上部の抽出物（製造例1）	2 g	
グリセリン	3 g	
1,3-ブチレングリコール	3 g	50

オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20E.0)	0.5 g	
パラオキシ安息香酸メチル	0.15 g	
クエン酸	0.1 g	
クエン酸ソーダ	0.1 g	
油溶性甘草エキス	0.1 g	
海藻エキス	0.1 g	
キシロビオースミクスチャー	0.5 g	
クジンエキス	0.1 g	
香料	0.05 g	
精製水	残部 (全量を100 gとする)	10
【0096】		
〔配合例3〕		
下記組成のクリームを常法により製造した。		
ヨウサイの地上部の抽出物 (製造例1)	1 g	
流動パラフィン	5 g	
サラシミツロウ	4 g	
セタノール	3 g	
スクワラン	10 g	
ラノリン	2 g	
ステアリン酸	1 g	20
オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20E.0)	1.5 g	
モノステアリン酸グリセリル	3 g	
1,3-ブチレングリコール	6 g	
酵母抽出液	0.1 g	
シソ抽出液	0.1 g	
シナノキ抽出液	0.1 g	
ジユ抽出液	0.1 g	
パラオキシ安息香酸メチル	1.5 g	
香料	0.1 g	
精製水	残部 (全量を100 gとする)	30
【0097】		
〔配合例4〕		
下記組成のパックを常法により製造した。		
ヨウサイの地上部の抽出物 (製造例1)	5 g	
ポリビニルアルコール	15 g	
ポリエチレングリコール	3 g	
プロピレングリコール	7 g	
エタノール	10 g	
セージ抽出液	0.1 g	
トウキ抽出液	0.1 g	40
ニンジン抽出液	0.1 g	
パラオキシ安息香酸エチル	0.05 g	
香料	0.05 g	
精製水	残部 (全量を100 gとする)	
【0098】		
〔配合例5〕		
下記の混合物を打錠して、錠剤状栄養補助食品を製造した。		
ヨウサイの地上部の抽出物 (製造例1)	50重量部	
粉糖 (ショ糖)	178重量部	
ソルビット	10重量部	50

グリセリン脂肪酸エステル

1 2 重量部

【0099】

〔配合例6〕

下記の混合物を顆粒状に形成して栄養補助食品を製造した。

ヨウサイの地上部の抽出物（製造例1）

3 4 重量部

ビートオリゴ糖

1 0 0 0 重量部

ビタミンC

1 6 7 重量部

ステビア抽出物

1 0 重量部

【0100】

【発明の効果】

10

本発明によれば、抗酸化剤、抗炎症剤及び脂肪分解促進剤が提供される。また、本発明によれば、抗酸化作用、抗炎症作用又は脂肪分解促進作用を有する皮膚化粧料及び飲食品が提供される。

【0101】

本発明の抗酸化剤は、活性酸素消去作用、ラジカル消去作用、カタラーゼ合成促進作用等を通じて生体成分の酸化を防止し、皮膚のシワ形成や弾力性低下等の老化現象を効果的に予防・改善することができる。また、本発明の抗炎症剤は、一酸化窒素産生抑制作用、腫瘍壊死因子産生抑制作用、血小板凝集抑制作用等を通じて、種々の炎症性疾患、肌荒れ等を効果的に予防・治療することができる。また、本発明の脂肪分解促進剤は、脂肪分解促進作用を通じて全身又は局所の脂肪組織を減少させ、肥満を効果的に抑制することができる。本発明の抗酸化剤、抗炎症剤及び脂肪分解促進剤は、皮膚に適用した場合の使用感と安全性に優れているので皮膚化粧料に配合するのに好適なものである。また、本発明の皮膚化粧料及び飲食品は、皮膚老化の予防・改善、炎症性疾患の予防・治療、肥満の予防・改善、肥満体質の予防・改善に有用である。

20

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 7/02	A 6 1 K 7/00	U
A 6 1 P 17/00	A 6 1 K 7/48	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 17/00	
	A 6 1 P 29/00	
	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

F ターム(参考) 4C083 AA022 AA032 AA111 AA112 AA122 AC022 AC072 AC102 AC122 AC182
 AC242 AC302 AC422 AC442 AC482 AD042 AD072 AD512 CC04 CC05
 CC07 DD23 DD27 DD31 EE10 EE13
 4C088 AB12 AC01 AC02 AC03 AC04 AC05 AC06 AC11 BA09 CA03
 MA17 MA28 MA35 MA52 MA63 NA14 ZA54 ZA70 ZA89 ZB11
 ZB26 ZC02